

# Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropati Olgularında Sistemik ve Hematolojik Risk Faktörleri♦

Nazife Sefi Yurdakul (\*), Sadık Ulusoy (\*\*), Ahmet Maden (\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) olgularında sistemik ve hematolojik risk faktörlerini saptamak.

**Yöntem:** Bu çalışma Şubat 2000 ve Mayıs 2002 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. NAİON tanısı alan olgular sistemik hastalıklar yönünden iç hastalıkları, gereğinde kardiyoloji ve nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hematolojik risk faktörleri için laboratuvar tetkikleri yapıldı. Kontrol grubundaki olguların sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yaş ortalaması  $62.65 \pm 7.44$  olan (sınırlar, 40-75 yıl) NAİON'li 46 olgunun 21'i kadın (%46), 25'i erkek (%54) idi. Olası sistemik ve hematolojik risk faktörü olarak hipertansiyon (%45.7), diabetes mellitus (%23.9), yüksek apolipoprotein B (%56.5), kolesterol (%52.2), LDL kolesterol (%50) ve trigliserid (%23.9) değerleri saptandı. Kontrol grubundaki olguların sonuçları ile aralarında istatistiksel anlamda fark vardı ( $P < 0.05$ ).

**Sonuç:** Multifaktoriyel bir hastalık olan NAİON olguları sistemik hastalıklar ve hematolojik risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Böylelikle aynı gözde NAİON tekrarı veya diğer gözde NAİON gelişim riski azalabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, risk faktörleri, sistemik hastalıklar, hematolojik faktörler

## SUMMARY

### Systemic and Haematologic Risk Factors in Patients with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy

**Purpose:** To evaluate the systemic and haematologic risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION).

**Methods:** This study was made prospectively between February 2000 and May 2002. All patients with NAION were evaluated for systemic diseases by an internist, but cardiologist and neurologist if indicated. A detailed laboratory study was done for the haematologic risk factors. The results were compared with the control group.

**Results:** The mean age of the patients was  $62.65 \pm 7.44$  (range, 40-75 years). Of 46 patients with NAION, 21 were women (%46), 25 were men (%54). As potential systemic and haematologic risk factors arterial hypertension (%45.7), diabetes mellitus (%23.9), high apolipoprotein

(\*) Şef Yrd. Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İzmir

(\*\*) Uzm. Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İzmir

(\*\*\*) Şef, Prof. Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İzmir

♦ TOD XXXVI. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, Ankara 2002'de bildiri olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.01.2003

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 24.04.2003

Kabul Tarihi: 11.08.2003

B (%56.5), kolesterol (%52.2), LDL kolesterol (%50), and trigliserid levels (%23.9) were noted. There was a statistically significant difference between the control group and study group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** As a multifactorial disease, the patients with NAION should be evaluated for systemic diseases and haematologic risk factors. Thus, the recurrence of NAION in the same eye or its development in the fellow eye may be reduced.

**Key Words:** Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, risk factors, systemic diseases, haematologic factors

## GİRİŞ

Nonarteritik anterior iskemik nöropati (NAİON), orta ve ileri yaşta gelişen ani görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. Patogenezinde optik sinir başındaki dolaşım yetmezliği genel olarak kabul edilen bir görüştür (1). Dolaşım yetmezliği için sistemik hastalıklar esas risk faktörlerini oluşturmakla birlikte optik sinir başının küçüklüğü gibi mekanik ve genetik faktörler de kişileri NAİON gelişimine eğilimli kılabilir (2,3).

Bu çalışmada, klinik muayene bulgularına göre NAİON tanısı alan olgularda olası sistemik ve hematolojik risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde prospektif olarak yapıldı. Şubat 2000 ve Mayıs 2002 tarihleri arasında göz cerrahisi geçirmemiş NAİON'li olgular çalışma kapsamına alındı. Tanı kriterleri olarak; ani görme kaybı, genellikle küçük çap ve c/d oranlı optik diskte başlangıçta ödem, sonrasında gelişen solukluk, özellikle altitudinal olmak üzere optik disk patolojisine bağlı görme alanı defekti ve bunlara neden olabilecek diğer nörolojik ve oküler hastalıkların olmayışı esas alındı (1,4). Ayrıca, kliniğe başvuran ardıl hastalardan yaş, cinsiyet ve sayı açısından çalışma grubu ile uyumlu, optik disk ve belirgin retina patolojisi olmayan bir kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgular sistemik hastalıklar yönünden iç hastalıkları, gereğinde kardiyo-loji ve nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hematolojik risk faktörleri için laboratuvar tetkikleri yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunun sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilip karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde Student t testi ve Fisher'in ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük veya eşit olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yaş ortalaması  $62.65\pm 7.44$  olan (sınırlar, 40-75 yıl) çalışma grubundaki 46 olgunun 21'i kadın (%46), 25'i

erkek (%54) idi. Kontrol grubundaki 45 olgunun yaş ortalaması  $63.60\pm 7.47$  olup (sınırlar, 42-77 yıl) 19'u kadın (%42), 26'sı erkek (%58) idi (Tablo 1). İzlem süresince 6 olguda (%13.04) ikinci göz tutulumu saptandı. Bir olguda (%2.17) aynı gözde 6 ay sonra nüks oluştu. Çalışma grubunda olası sistemik risk faktörleri olarak hipertansiyon (%45.7), diabetes mellitus (%23.9), koroner arter hastalığı (%15.2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%8.7), serebrovasküler hastalık (%6.5), migren (%6.5) ve sigara kullanımı (%15.2) saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertansiyon ( $P=0.027$ ) ve diabetes mellitus ( $P=0.039$ ) çalışma grubunda istatistiksel anlamda yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, migren ve sigara kullanımı çalışma grubunda daha yüksek oranlardaydı (Tablo 2). Çalışma grubunun %26.1'inde, kontrol grubunun %51.1'inde hipertansiyon, diabetes mellitus, migren, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi major sistemik hastalıklar saptanmadı ( $P=0.018$ ).

Çalışma grubunda olası hematolojik risk faktörleri olarak apolipoprotein B (%56.5), kolesterol (%52.2), LDL kolesterol (%50) ve trigliserid yüksekliği (%23.9) tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında apolipoprotein B ( $P<0.001$ ), kolesterol ( $P<0.001$ ), LDL kolesterol ( $P=0.007$ ) ve trigliserid ( $P=0.014$ ) seviyeleri çalışma grubunda istatistiksel anlamda yüksek bulundu.

**Tablo 1.** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) ve kontrol grubu olgularının demografik özellikleri

	NAİON	Kontrol
Yaş ortalaması (yıl)	63	64
Sınırlar (yıl)	40-75	42-77
Kadın	21 (%46)	19 (%42)
Erkek	25 (%54)	26 (%58)
Toplam	46	45

**Tablo 2.** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) ve kontrol grubu olgularında sistemik risk faktörleri

	NAİON n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
Hipertansiyon	21 (45.7)	10 (22.2)	0.027
Diabetes mellitus	11 (23.9)	3 (6.7)	0.039
Koroner arter hastalığı	7 (15.2)	3 (6.7)	0.315
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4 (8.7)	2 (4.4)	0.677
Serebrovasküler hastalıklar	3 (6.5)	1 (2.2)	0.617
Migren	3 (6.5)	1 (2.2)	0.617
Sigara kullanımı	7 (15.2)	2 (4.4)	0.158

(Tablo 3). Lökosit, eritrosit, eritrosit sedimentasyon hızı, trombosit, hemoglobin, hematokrit, demir, total demir bağlama kapasitesi, üre, ürik asit, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, tiroid stimulan hormon, serbest T3, serbest T4, HDL kolesterol, apolipoprotein A ve lipoprotein (a) değerlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05).

## TARTIŞMA

Multifaktoriyel bir hastalık olan NAİON gelişiminde predispoze ve presibite edici sistemik ve lokal risk faktörleri rol oynar. Sistemik faktörlerden optik sinir başı kan akımında bozulmaya neden olan arteriyel hipertansiyon, arterioskleroz, ateroskleroz, vazospazm, diyabetes mellitus gibi bir çok sistemik hastalık optik sinir başını NAİON gelişimine hassas kılmaktadır (1). Sistemik vasküler hastalıklardan hipertansiyon değişik yaş gruplarında %16-69, diyabetes mellitus %9-34 oranında bildirilmiştir (1,5-11). Hipertansiyon, optik sinir başı kan akımında otoregülasyonu bozarak ve arteriollerde vasküler rezistansı artırarak iskemiye yol açmaktadır (4). Diyabetes mellitus ise bilinen mikroanjyopati etkisiy-

le optik sinir başının dolaşımını etkilemektedir. Bu çalışmada, hipertansiyon ve diyabetes mellitus kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla saptandı. Benzer şekilde Hayreh ve arkadaşları (1) hipertansiyon ve diyabetes mellitusun ikisini de risk faktörü olarak istatistiksel anlamda yüksek bulmuşlardır. Jacobson ve arkadaşları (6) ile Salomon ve arkadaşları (7) ise NAİON gelişiminde hipertansiyonu diyabetes mellitusun aksine istatistiksel anlamda önemli bir risk faktörü olarak saptamamışlardır (Tablo 4).

NAİON'li olgularda hipertansiyon ve diyabetes mellitus dışında sistemik risk faktörü olarak Hayreh ve arkadaşları (1), 45 yaş ve üstündeki olgularda koroner arter hastalığı ve tiroid hastalığını, 45-64 yaş arasındaki olgularda serebrovasküler hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığını anlamlı olarak yüksek bildirmişlerdir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı kötü oksijenasyon ile, tiroid hastalığı muhtemelen hipotiroidinin hiperlipidemi ile birlikteliği nedeniyle NAİON patogenezinde rol oynar görünmektedir. Bu çalışmada, istatistiksel anlamda bir fark bulunmamakla birlikte koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar oran olarak kontrol grubuna göre NAİON olgularında daha fazla tespit edildi.

Kan akımında azalmaya neden olan hematolojik değişiklikler optik sinir başında iskemiye yol açabilmektedir. NAİON gelişiminde rol oynayan sistemik kardiovasküler ve mikrovasküler hastalıkların bir göstergesi olan hematolojik patolojilerden yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, anormal hematokrit, hemoglobin ve trombosit agregasyon bozuklukları, üre ve kreatinin yüksekliği ile ilgili kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte NAİON gelişiminde etkili oldukları bildirilmiştir (1). Bu çalışmada yapılan ayrıntılı hematolojik araştırma, lipid parametreleri dışında diğer faktörlerin önemli olmadığını; aterojenik faktörlerden apolipoprotein B,

**Tablo 3.** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) ve kontrol grubu olgularında hematolojik risk faktörleri

	NAİON n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
Apolipoprotein B	26 (56.5)	-	<0.001
Kolesterol	24 (52.2)	4 (8.9)	<0.001
LDL kolesterol	23 (50)	7 (15.6)	0.007
Trigliserid	11 (23.9)	2 (4.4)	0.014

**Tablo 4.** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati gelişiminde sistemik risk faktörlerinin başka çalışmalarda karşılaştırılması

	Hayreh ve ark. (1994) %	Jacobson ve ark. (1997) %	Salomon ve ark. (1999) %	Sefi ve ark. (2003) %
Hipertansiyon	43	57	44.3	45.7
Diabetes mellitus	23	34	32.8	23.9
Koroner arter hastalığı	16	18	32.8	15.2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6	10	-	8.7
Serebrovasküler hastalıklar	7	-	6.6	6.5
Migren	4	-	-	6.5
Hiperkolesterolemi	40	49	36.1	52.2
Sigara kullanımı	26	18	14.8	15.2

kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid yüksekliğinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Değişik çalışmalarda kolesterol yüksekliğinin NAİON'de önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (7,12).

Sistemik hastalıklar esas risk faktörlerinin başında gelmekle birlikte sistemik hastalık bulguları olmaksızın gelişen NAİON olguları bildirilmiştir (1,8,13). Çalışmalardaki kriter farklılıkları sonuçlarda etkili olup hipertansiyon, diabetes mellitus, migren, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların olmayışı dikkate alındığında Hayreh ve arkadaşları (1) idyopatik olgularının %32, Guyer ve arkadaşları (13) %28.5 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Biz de bu kriterlere göre olgularımızın %26.1'ini idyopatik olarak nitelendirebiliriz.

NAİON gelişimi 50 yaş altındaki kişilerde oldukça nadir olup yaşlı kişilerden farklı olarak patogenezinde daha çok diyabetes mellitus, anemi, kollajen vasküler hastalıklar, oral kontraseptif kullanımı ve migren gibi hastalıklar bildirilmiştir (14-17). Bu çalışmada, 50 yaş ve altında dört hastamız vardı. En genç hastamız 40 yaşında bir bayan olup tanımlanan tek risk faktörü migrendi. Sağlıklı ve özellikle genç kişilerde migrende vazospazmın NAİON gelişiminde sorumlu olduğu bilinmektedir. Hayreh ve arkadaşlarının (1) çalışmasında, 45 yaş altındaki NAİON'li olgularında migren oranı diğer yaş gruplarından fazla olmakla (%7) birlikte tüm çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki olgularda risk faktörü olarak migren anlamlı yükseklikte saptanmadı.

Bir gözün tutulumundan sonraki yıllarda diğer gözde de NAİON gelişebilmektedir. Bildirilen oranlar

%10.5-73 arasında değişmektedir (8,18-23). İzlem süresince bizim olgularımızın %13.04'ünde ikinci göz tutulumu gerçekleşti. Bu olgularımızda tanımlanan başlıca risk faktörleri hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus ve hiperlipidemi idi. İki taraflı tutulumun yüksek oranlarda olması predispozan sistemik vasküler faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir (1). Beri ve arkadaşları (8) özellikle diyabetli genç erkeklerin iki taraflı tutulumunda riskli olduklarını yayınlamışlardır. Benzer şekilde Newman ve arkadaşlarının (21) çalışmasında, ikinci gözde NAİON gelişiminde diyabetin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Bir gözde NAİON tekrarı diğer gözde NAİON gelişiminden daha az görülmektedir. Hayreh ve arkadaşları (24) aynı gözde NAİON tekrarını %6.4 olarak saptamışlardır. Risk faktörü olarak nokturnal arteriyel hipotansiyonun önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Nokturnal hipotansiyonun predispoze kişilerde optik disk kan akımını azaltarak NAİON gelişiminde tetikleyici faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Bizim olgularımızda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi olanağımızın yokluğu nedeniyle hipotansiyonun etkisini sağlıklı olarak değerlendirmek mümkün olmadı. Ancak, aynı gözde nüks oluşan tek olgumuz hipotansif, kolesterolü yüksek ve sigara kullanan bir bayan idi.

Sigara kullanımı kötü oksijenasyon ve vasküler se-kelleri ile NAİON gelişiminde etkili olmaktadır (1). Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve ani ölümlerde önemli bir risk faktörüdür. Chung ve arkadaşları (9) ile Talks ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında sigaranın NAİON gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte sigaranın bir risk

faktörü oluşturmadığını bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (7,25). Benzer şekilde bu çalışmada, sigaranın NAİON gelişiminde istatistiksel anlamda risk oluşturmadığı fakat kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda kullanıldığı saptanmıştır.

Olgularımızın çoğunda optik sinir başında dolaşım yetmezliğine yol açabilecek hastalıkların saptanması NAİON patogenezinde vasküler hastalıkların ve hematolojik değişikliklerin önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu nedenle, multifaktoriyel bir hastalık olan NAİON olguları sistemik hastalıklar ve hematolojik risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Böylelikle, aynı gözde NAİON tekrarı önlenebileceği gibi diğer gözde NAİON gelişim riski olasılığı da azalabilecektir.

### KAYNAKLAR

- Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR: Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 766-780.
- Beck RW, Servais GE, Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology* 1987; 94: 1503-1508.
- Johnson LN, Kuo HC, Arnold AC: HLA-A29 as a potential risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 540-542.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 603-624.
- Tezel G, Kansu T, Tezel T: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropatide predispozan faktörler. *MN Oftalmoloji* 1995; 2: 82-89.
- Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1403-1407.
- Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg DM, Moisseiev J, Rosenberg N, Yassur I, Vidne O, Zivelin A, Gitel S, Davidson J, Ravid B, Seligsohn U: Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999; 106: 739-742.
- Beri M, Klugman MR, Kohler JA, Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology* 1987; 94: 1020-1028.
- Chung SM, Gay CA, McCrary III JA: Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology* 1994; 101: 779-782.
- Ellenberger C Jr, Keltner JL, Burde RM: Acute optic neuropathy in older patients. *Arch Neurol* 1973; 28: 182-185.
- Eagling EM, Sanders MD, Miller SJH: Ischaemic papillopathy: clinical and fluorescein angiographic review of forty cases. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 990-1008.
- Talks SS, Chong NH, Gibson JM, Dodson PM: Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1995; 9: 85-88.
- Guyer DR, Miller NR, Auer CL, Fine SL: The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1136-1142.
- Foulds WS: Visual disturbances in systemic disorders: optic neuropathy and systemic disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1969; 89: 125-146.
- Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB: Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 564-568.
- Varga M: Recent experiences on the ophthalmologic complications of oral contraceptives. *Ann Ophthalmol* 1976; 8: 925-934.
- O'Hara M, O'Connor PS: Migrainous optic neuropathy. *J Clin Neuroophthalmol* 1984; 4: 85-90.
- Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS: Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 212-217.
- Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC: Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 478-483.
- WuDunn D, Zimmerman K, Sadun AA, Feldon SE: Comparison of visual function in fellow eyes after bilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1997; 104: 104-111.
- Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, Dickersin K: The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 317-328.
- Cullen JF: Ischaemic optic neuropathy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1967; 87: 759-774.
- Miller GR, Smith JL: Ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 103-115.
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B: Ipsilateral recurrence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 734-742.
- Johnson LN, Botelho PJ, Kuo HC: Is smoking a risk factor for NAION (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy)? *Ophthalmology* 1994; 101: 1322-1324.